Семинар
«Принципы и организация контроля качества лабораторных исследований»

Минск, 15 ноября 2017 года

Аналитическое качество: практические аспекты использования положений ISO15189:2012

Мошкин Алексей Владимирович

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва

amoshkin@nsi.ru

ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские – частные требования к качеству и компетентности»

4.1.2.3 *Политика качества*

b) ...*показывать* стремление к хорошей лабораторной практике,... и *постоянному совершенствованию качества лабораторных услуг*

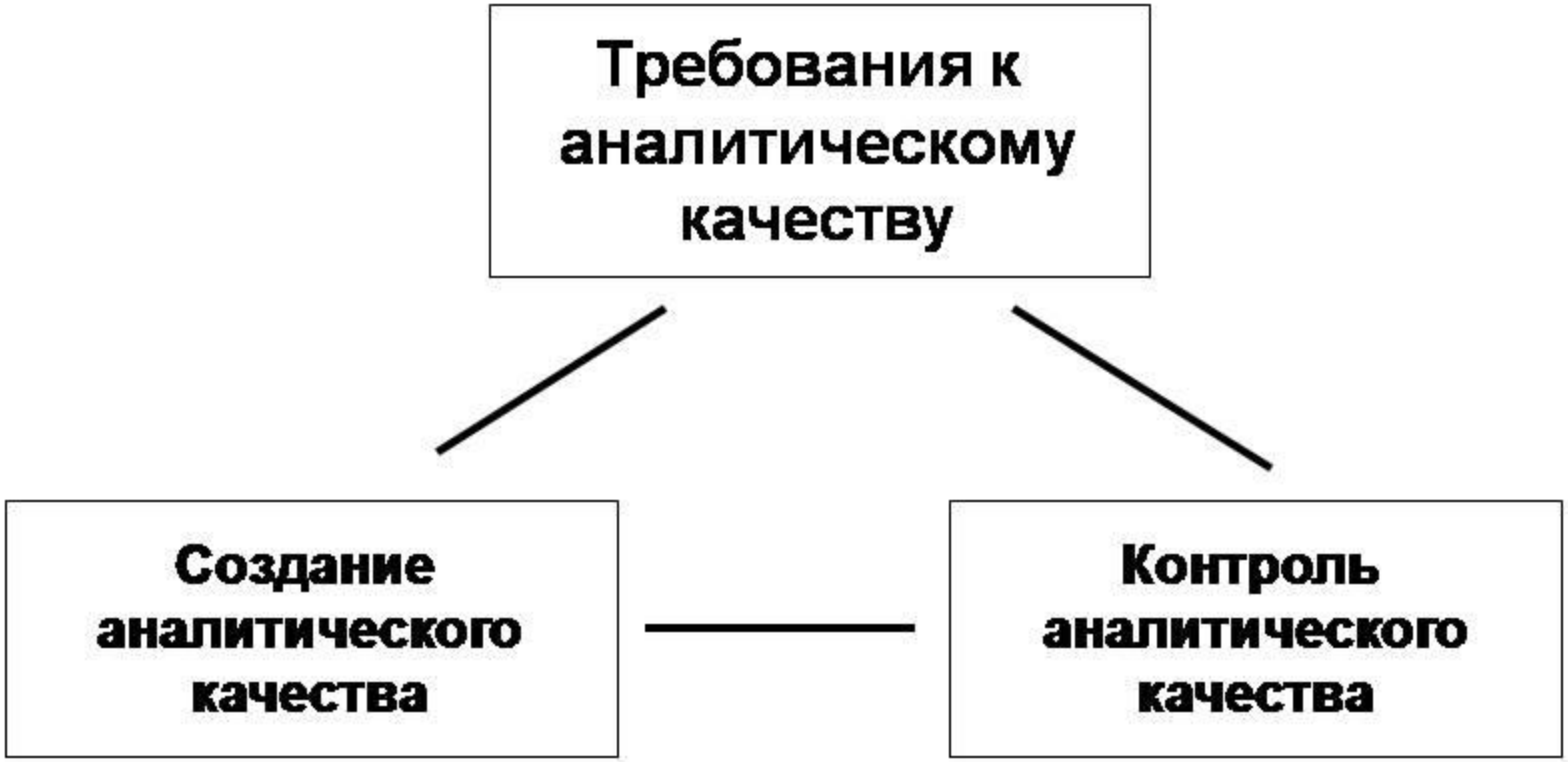
c) *определять требования к качеству и регулярно их пересматривать*...

4.12 Постоянное улучшение

***Лабораторный персонал постоянно улучшает* эффективность созданной *системы менеджмента качества*, включая *преаналитический, аналитический и постаналитический процессы*...**

Модель аналитического качества

(рабочая группа EQALM: Petersen PH et al, 1996)



Традиционная ошибка определения требований к аналитическому качеству

ГОСТ Р 53133.2-2008 «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований…»

Таблица. «*Предельно допускаемые значения* смещения (В) и коэффициента вариации (CV) определения лабораторных показателей *в установочной серии*»

Исследование биологических жидкостей	Код ОКПМУ	B_{10}, %	CV_{10}, %	B_{20}, %	CV_{20}, %
1. Исследование уровня аланинтрансаминазы* в крови	09.05.042	±17	16	±15	15
2. Исследование уровня альбумина в крови	09.05.011	±5	4	±4	4
3. Исследование уровня амилазы* в крови	09.05.045	±16	11	±15	10
4. Исследование уровня аспартатрансаминазы* в крови	09.05.041	±11	11	±10	10
5. Исследование уровня общего белка в крови	09.05.010	±5	3	±5	3
6. Исследование уровня общего билирубина в крови	09.05.021	±17	16	±15	15
7. Исследование уровня гамма-глутаминтрансферазы* в крови	09.05.044	±16	11	±15	10

Требования к аналитическому качеству в формате *TE*$_{макс}$

Лучший источник – биологическая вариабельность аналита

http://www.westgard.com/biodatabase1.htm

Sample	Analyte	Number of Papers	Biological Variation		Desirable specification		
			CV_I	CV_g	CV (%)	B (%)	TE (%)
B-	Erythrocytes, count	7	3,2	6,3	1,6	1,7	**4,4**
B-	Hematocrit	11	2,7	6,4	1,4	1,7	**4,0**
B-	Hemoglobin	13	2,9	6,8	1,4	1,8	**4,2**
B-	Platelets, count	7	9,1	21,9	4,6	5,9	**13,4**
P-	Activated partial thromboplastine time	3	2,7	8,6	1,4	2,3	**4,5**
S-	Albumin	24	3,2	4,8	1,6	1,4	**4,1**
S-	Cholesterol	46	6,0	15,3	3,0	4,1	**9,0**
S-	Creatinine	28	6,0	14,7	3,0	4,0	**8,9**
S-	Prostatic specific antigen (PSA)	3	18,1	72,4	9,1	18,7	**33,6**
S-	Thyroid stimulating hormone (TSH)	9	19,3	24,6	9,7	7,8	**23,7**

Миф о недостижимости $CV_{производителя}$

Источники требований к аналитическому качеству

Результаты опроса на сайте www.westgard.com (начало 2015 года)

5.6.3 Межлабораторные сличения

5.6.3.1 Участие

Лаборатория должна участвовать в программах межлабораторных сличений (таких как программы внешней оценки качества) в соответствии с проводимыми в ней исследованиями…

Лаборатория должна отслеживать результаты программ межлабораторных сличений и проводить корректирующие действия, когда не выполнены критерии, определенные программой

Примечание

Лаборатория должна участвовать в программах межлабораторных сличений, которые соответствуют требованиям ИСО 17043…

Программы межлабораторных сличений, избранные лабораторией, должны ставить клинически важные задачи, которые имитируются пробами пациентов и позволяют проверять <u>весь процесс исследования, включая, преаналитический, аналитический и постаналитический этапы (насколько это возможно)</u>

Откуда взять величину смещения (B)?

Смещение (B) – самый капризный и «мутный» индикатор аналитического качества

Основные источники информации о смещении:

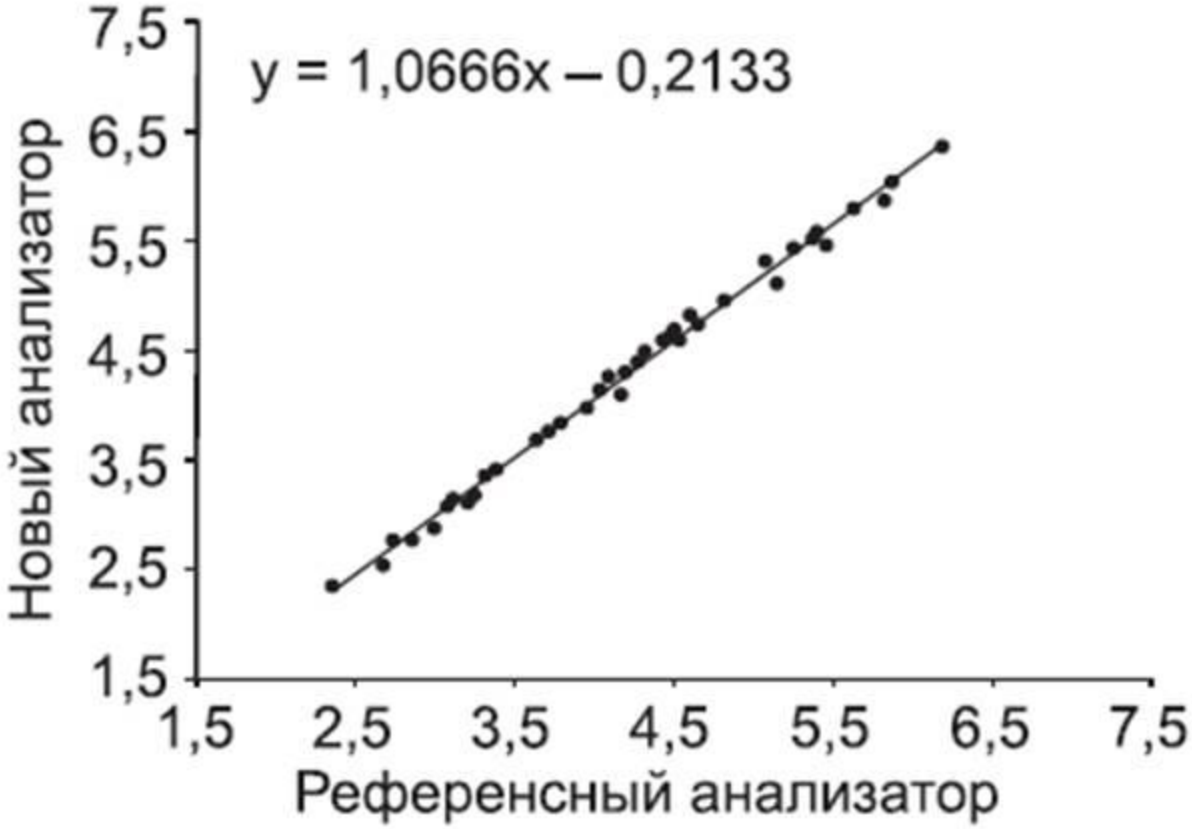
1. Программы внешней оценки качества (ВОК)
2. Программы межлабораторного сравнения (например, Bio-Rad UNITY)

Другие источники:

3. Сравнение методов с использованием проб пациентов (на основе рекомендаций CLSI EP9-A2)
4. Смещение относительно референсного материала

Сравнение методов с использованием проб пациентов

(на основе рекомендаций CLSI EP9-A2)



Основной источник смещения – результаты внешней оценки качества

Вопросы и критические аспекты:

1.На каком уровне концентрации?

2.На каком статистическом уровне (Peer, Method, Mode)?

3.Размер и состав группы сравнения?

4.А что, если программ ВОК несколько?..

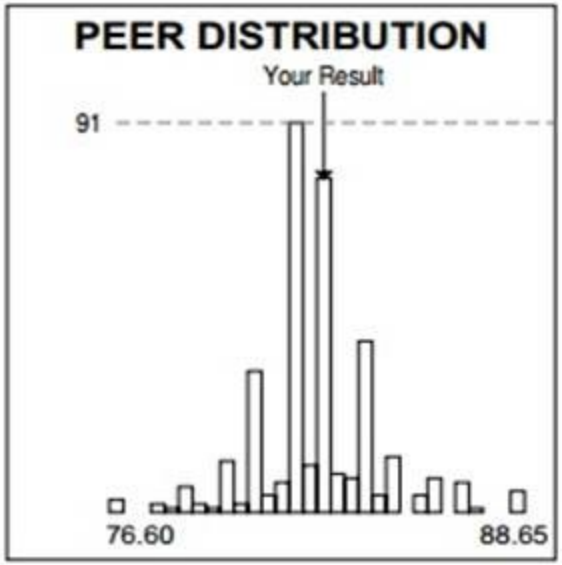
5.Какую часть количественных методов закрывают программы ВОК?

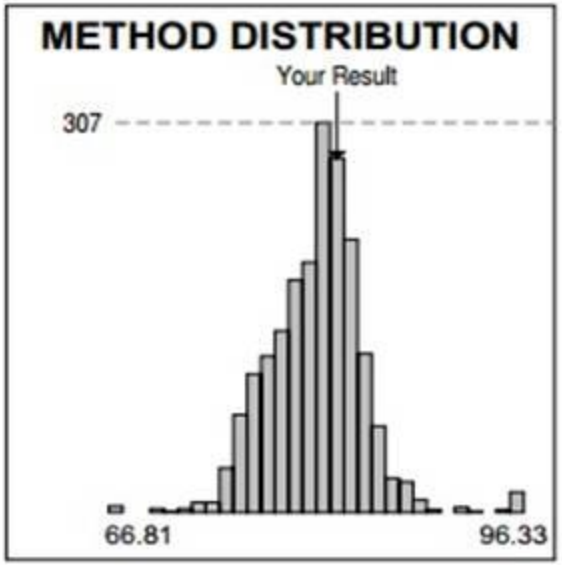
Beckman Coulter AU 400/480/600/640/68...

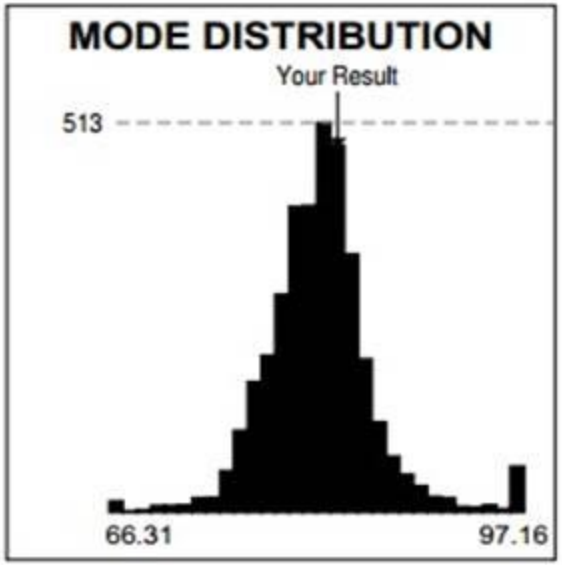
Your Result

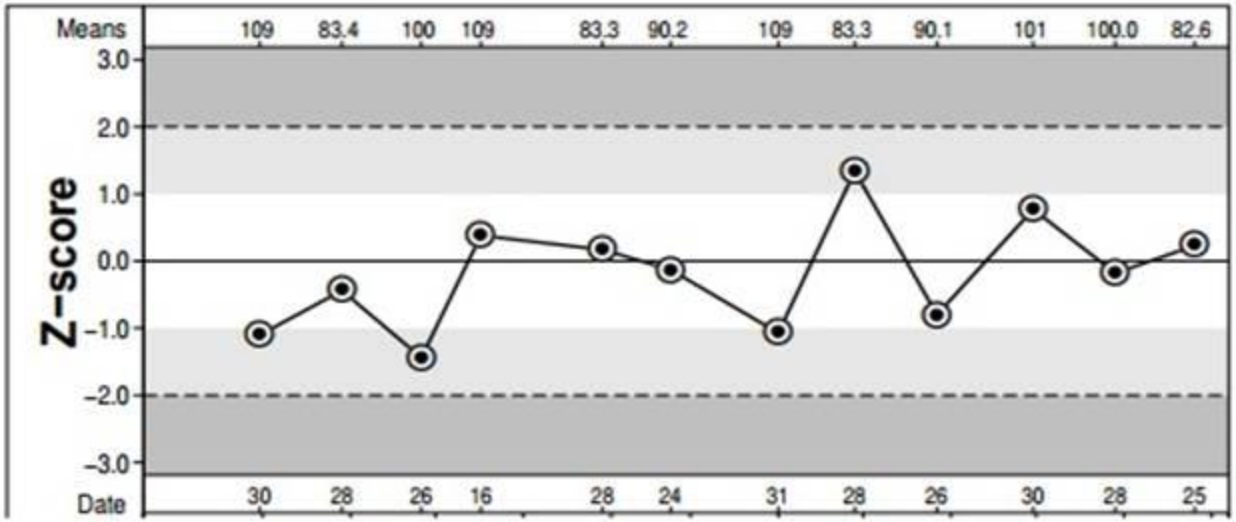
82.9 mmol/L

	Comparative Statistics					Your Deviation		
	N	Mean	SD	CV	U¹	Z-score	RMZ	%
All Results	3670	81.7	3.08	3.77	0.127	0.38	0.04	1.42
Your Method	1975	81.6	2.95	3.62	0.166	0.45	0.32	1.63
Your Peer	352	82.6	1.21	1.46	0.161	0.23	0.05	0.328









	N	Mean	CV	U¹
Roche cobas 6000/8000/c 311 ISE indirect Dedicated Reagent	415	78.0	2.70	0.258
Beckman Coulter AU 400/480/600/640/... ISE indirect Dedicated Reagent	352	82.6	1.46	0.161
Medica Easylyte ISE direct Dedicated Reagent	319	81.1	3.71	0.422
VITROS Microslide Series ISE direct VITROS Dry Slides Reagent Group	296	82.7	1.78	0.214

5.6.2 Контроль качества (аналитика)

5.6.3.2 Альтернативные подходы

В случае, когда участие в программах ВОК недоступно, лаборатория должна разработать другие подходы и предоставить объективные доказательства приемлемости результатов исследований. При реализации такого подхода нужно использовать подходящие контрольные материалы (насколько это возможно).

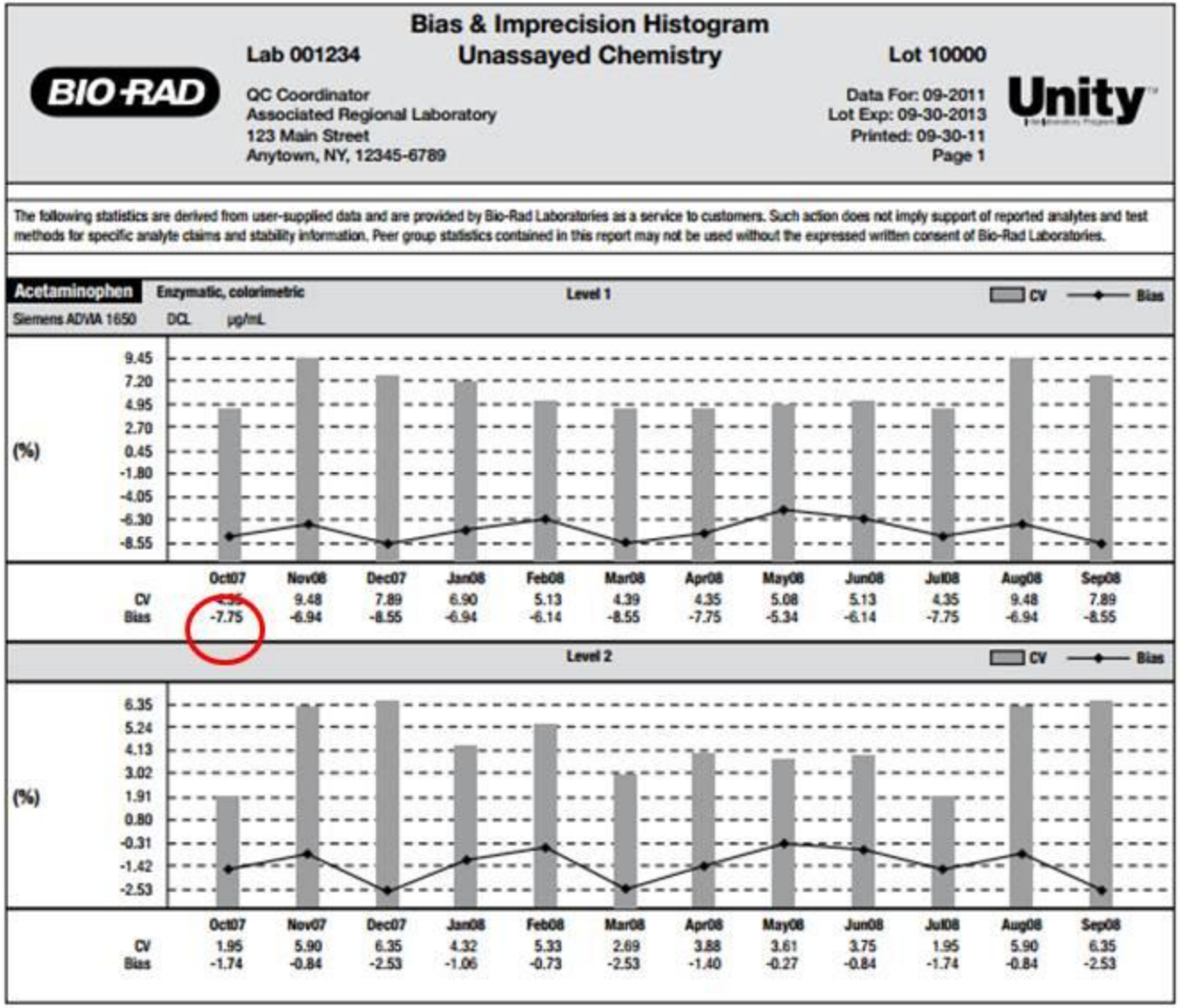
Примечание

Примерами таких материалов могут быть:

- **сертифицированные референсные материалы и контроли**
- **ранее исследованные пробы пациентов**
- **материалы из банков клеток или тканей**
- **обмен пробами с другими лабораториями**

✓ **контрольные материалы, которые повседневно используются во внутреннем контроле (программы межлабораторных сравнений)**

Программы межлабораторного сравнения – важный источник информации о смещении



Bias & Imprecision Histogram
Unassayed Chemistry

BIO-RAD

Lab 001234

QC Coordinator
Associated Regional Laboratory
123 Main Street
Anytown, NY, 12345-6789

Lot 10000

Data For: 09-2011
Lot Exp: 09-30-2013
Printed: 09-30-11
Page 1

Unity

The following statistics are derived from user-supplied data and are provided by Bio-Rad Laboratories as a service to customers. Such action does not imply support of reported analytes and test methods for specific analyte claims and stability information. Peer group statistics contained in this report may not be used without the expressed written consent of Bio-Rad Laboratories.

Acetaminophen Enzymatic, colorimetric — Level 1 — CV / Bias

Siemens ADVIA 1650 DCL µg/mL

	Oct07	Nov08	Dec07	Jan08	Feb08	Mar08	Apr08	May08	Jun08	Jul08	Aug08	Sep08
CV	[illegible]	9.48	7.89	6.90	5.13	4.39	4.35	5.08	5.13	4.35	9.48	7.89
Bias	-7.75	-6.94	-8.55	-6.94	-6.14	-8.55	-7.75	-5.34	-6.14	-7.75	-6.94	-8.55

Level 2 — CV / Bias

	Oct07	Nov07	Dec07	Jan08	Feb08	Mar08	Apr08	May08	Jun08	Jul08	Aug08	Sep08
CV	1.95	5.90	6.35	4.32	5.33	2.69	3.88	3.61	3.75	1.95	5.90	6.35
Bias	-1.74	-0.84	-2.53	-1.06	-0.73	-2.53	-1.40	-0.27	-0.84	-1.74	-0.84	-2.53

ВОК: критические аспекты

Какую часть количественных методов закрывают программы ВОК?

(Великобритания, 2013 год)

- **в лабораторной медицине используют ок.1000 аналитов**
- **в UK программы ВОК закрывают 584 аналита**
- метрологическая прослеживаемость на 2016 год имеем:
  - ✓ референсные методы для 80 аналитов
  - ✓ референсные материалы для 175 аналитов

«хороший» - холестерин - $CV_{межлаб}$ = 2,7% (сливная сыв-ка, измеренная в рамках исследования ВОК в 126 лабораториях)

«хороший» - гемоглобин - с 90-х годов $CV_{межлаб}$ < 2,0%, смещение 2-3 г/л при концентрации 114-117 г/л для отдельных методов, что не имеет клинического значения

«плохой» - HbA2 (талассемия) - разные методы дают смещение ±0,5%, что значимо для принятия решения

«ужасный» - PTH - пять методов разница в 3,4 раза (!): 54 пмоль/л (Liason) – 164 пмоль/л (Centaur) – 183 пмоль/л (Immulyte2000)

5.6.2 Контроль качества (внутренний контроль)

5.6.2.2 Материалы контроля качества

Лаборатория должна использовать контрольные материалы, которые реагируют с используемой аналитической системой также как пробы пациента или максимально близко к тому

Контрольные материалы должны исследоваться с частотой, основанной на стабильности аналитической системы и минимальном риске получения ошибочного результата, что может нанести вред пациенту

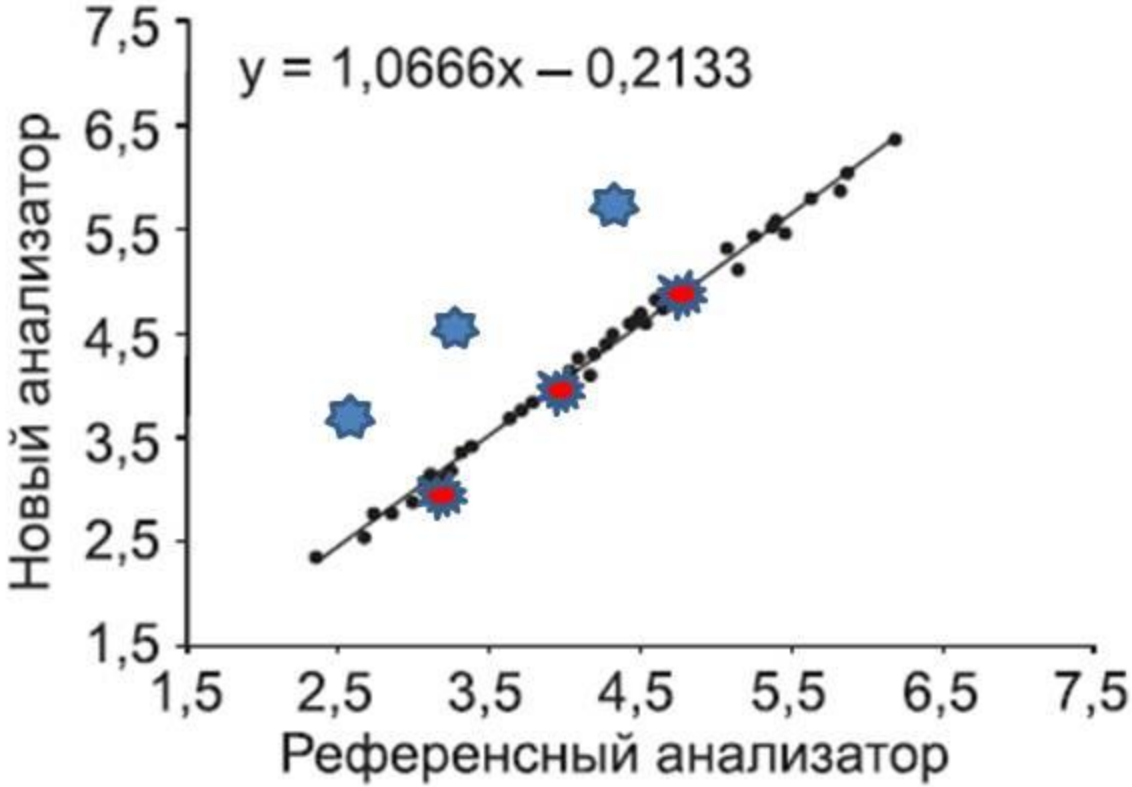
Примечание 1

Концентрация аналитов в контрольных материалах должна быть, насколько это возможно, близка к зоне значений принятия клинических решений

Примечание 2

Следует отдавать предпочтение контрольным материалам независимой третьей стороны и использовать их вместо или в дополнение к любым контрольным материалам, поставляемым производителем аналитической системы

Сопоставимость проб пациента и рефернсного (или контрольного) материала



- **<u>Внимание проблема</u> – не сопоставимость референсного материала (или контролей) и проб пациента.**
  Калибруем (контролируем) аналитическую систему не сопоставимым с пробами пациентов референсным материалом.

5.6.2 Контроль качества (аналитика)

5.6.2.3 Данные контроля качества

Лаборатория должна иметь процедуру для предотвращения выдачи результатов, полученных в условиях недостаточного контроля качества

Когда правила контроля качества нарушены и указывают, что результат исследования возможно содержит клинически значимые ошибки, результаты должны быть отброшены, а соответствующие пробы пациента исследованы повторно после устранения ошибочного условия…

Лаборатория также должна оценить результаты, которые были получены после последнего успешного контроля качества

Данные контроля качества нужно регулярно анализировать с тем, чтобы обнаружить тенденции, которые могут указывать на наличие проблем в аналитической системе

В случае, когда такие тенденции обнаружены, должны быть предприняты и зарегистрированы предупреждающие действия

Примечание

Должны быть использованы как статистические, так и нестатистические способы контроля…

Какое программное обеспечение использовать для ведения внутрилабораторного контроля качества?

Мнение экспертов:

- *Встроенные в анализаторы программы (не рекомендуется)*
- *Соответствующие блоки в ЛИС (приемлемо)*
- ✓ *Специализированные программы, интегрированные с ЛИС (хорошая практика)*

Единственный источник долгосрочного CV_a – данные внутрилабораторного контроля

CV_a – долгосрочный коэффициент вариации (n>100) – самый надежный индикатор аналитического качества

***Вопрос**: на каком уровне концентрации оценивать CV_a?*

Ответ:
(мнение экспертов)

1.В зоне принятия клинического решения ***(допустимо, если зона принятия решения лежит в одном уровне концентрации)***

2.Худший из двух/трех CV_a ***(наилучший подход)***

Сведения об обеспечении аналитического качества количественных исследований

Перечень аналитов	Участие в ВОК	Участие в программах межлабораторного сравнения	Ведение внутрилабораторного контроля качества
	да = 1 нет = 0	да = 1 нет = 0	да = 1 нет = 0
Итого:		***94%***	***94%***
Биохимия			
Альбумин	1	1	1
Карбамазепин	1	1	1
Ферритин	1	1	1
С-реактивный белок	1	1	1
Иммунология			
Тропонин I	1	0	0
АТ-ТТ	1	1	1
Интерлейкин - 6	0	0	1
Кортизол	1	1	1
Гемоцитометрия			
Лейкоциты	1	0	1
Эритроциты	1	0	1
Гемоглобин	1	0	1
Газы крови			
pH	1	0	1
pCO2	1	0	1
pO2	1	0	1
Гемоглобин	0	0	0
Капиллярная кровь:			
Глюкоза	0	0	1

Вычисление количества сигм (сигматметрия) в медицинской лаборатории

http://www.westgard.com/SixSigCalc.htm

$$Sigma = (TE_{макс} - [B])/CV_a$$

$TE_{макс}$ – требования к аналитическому качеству

B – абсолютная величина смещения

CV_a – долгосрочный коэффициент вариации

Так ли все просто?

Как использовать методологию 6 Sigma?

- ✓ **Прежде всего четко сформулируйте для себя, зачем вам это нужно?**
- ✓ **Исходя из своих задач, установите требования к качеству (или определитесь, откуда будете брать *TEa*)**
- ✓ **Определитесь, откуда будете брать смещение (и почему?)**
- ✓ **Определитесь, как часто будете проводить сигмаметрию? *(мнение экспертов – минимум раз в год, максимум раз в квартал)***
- ✓ **Сделав расчет, оцените полученные результаты**
- ✓ **Определите алгоритмы обеспечения качества в вашей лаборатории и мероприятия по его улучшению**

Из свойств нормального распределения и концепции «6 Sigma» следует, что:

- **Минимальное требование для любого производственного процесса – 3 Sigma**
- **Большинство предприятий и лабораторий работает на уровне 4 Sigma**
- **Основная задача в области качества в промышленности и лабораторной медицине – достижение уровня качества 5 Sigma (или 100-кратное снижение количества ошибок по отношению к уровню качества 3 Sigma)**
- **Некоторые процессы не могут достичь уровня 6 Sigma, но там, где это возможно, к этому надо стремиться**

Интерпретация результатов сигмаметрии

- 6 сигм и более – отличный результат
- > 5 сигм – проблем с аналитом нет
- < 5 сигм – надо думать об улучшении качества
- < 4 сигмы – «проблемные» аналиты (готовьте серьезные изменения вплоть до смены методики)
- < 3 сигмы – процесс нестабилен

Для чего я использую сигмаметрию?

1. Оценка достигнутого аналитического качества на каждом анализаторе (список проблемных аналитов)
2. Слежение за качеством исследований на анализаторах
3. Выбор новой аналитической системы или предварительная оценка заявленного качества по информации производителя
4. Планирование аналитического качества или выбор контрольных правил в зависимости от достигнутого уровня качества

Оценка достигнутого аналитического качества (список проблемных аналитов)

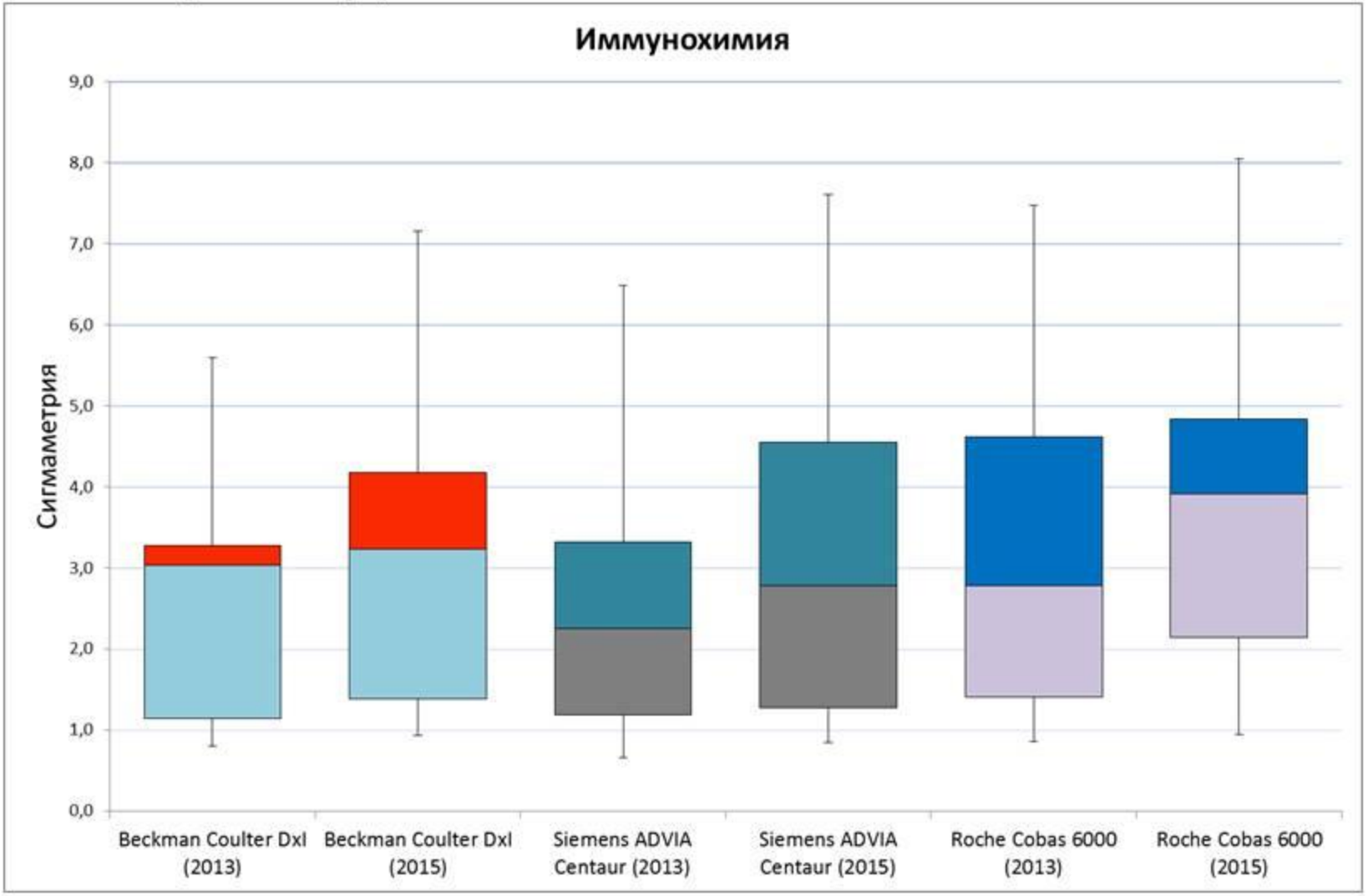
на базовом (приемлемом) уровне требований по биологической вариации аналитов

Аналит	ТЕмакс (%)	*CVa (%)*	*B (%)*	*Sigma*	CVмакс (%)	Bмакс (%)
Натрий	0,9	*0,9*	*0,2*	*0,8*	0,4	0,3
Альбумин	3,9	*1,4*	*1,8*	*1,5*	1,6	1,3
АСТ	15,2	*5,3*	*6,6*	*1,6*	6,0	5,4
Общий белок	3,4	*0,8*	*1,4*	*2,5*	1,4	1,2
Креатинин	8,2	*2,1*	*1,3*	*3,3*	2,7	3,8
Глюкоза	6,9	*1,4*	*1,9*	*3,6*	2,9	2,2
Холестерин	8,5	*1,5*	*2,2*	*4,2*	2,7	4,0
Калий	5,8	*0,9*	*1,0*	*5,3*	2,4	1,8
АЛТ	32,1	*4,8*	*4,1*	*5,8*	12,2	12,0
Триглицериды	27,9	*3,5*	*5,2*	*6,5*	10,5	10,7
Железо	30,7	*2,7*	*2,3*	*10,5*	13,3	8,8
Билирубин	31,0	*2,5*	*1,5*	*11,8*	11,9	11,4

Расчет количества сигм по формуле: $Sigma = (TE_{макс} - B) / CV_a$

Аналит	Концентрация	TE макс. (приемл.)	Siemens Dimension EXL200	OCD Vitros 5.1FS		Olympus AU400	Roche C.Integra 700
			2013	2010	2012	2009	2004
		Медиана сигмы	3,2	2,6	3,1	3,7	2,5
Альбумин	26	3,9	0,6	0,9	1,5	1,5	-1,1
Общий белок	55	3,4	1,5	0,8	0,6	2,5	1,0
Билирубин	63	31,1	5,4	8,0	3,2	11,8	6,4
Глюкоза	4,8	6,9	2,2	1,4	3,6	3,6	0,8
Креатинин	116	8,2	3,3	0,5	2,2	3,3	0,0
Мочевина	5,9	15,7	3,1	3,0	6,8	2,8	4,2
Фосфор, неорг.	1,0	10,2	1,3	4,8	5,5	3,1	1,5
Кальций	1,8	2,4	1,0	1,2	0,5	2,1	0,7
Триглицериды	2,4	27,9	4,2	4,1	4,9	6,5	5,7
Холестерин	6,5	8,5	1,7	1,4	3,0	4,2	1,9
Холестерин-ЛПВП	2,2	11,1	3,4	2,6	0,1	3,8	3,4
Мочевая кислота	240	12,4	5,0	4,3	8,2	6,2	1,0
Железо	9,3	30,7	19,9	2,5	2,6	10,5	4,7
Натрий	144	0,9	0,2	-0,1	0,4	0,8	-0,6
Калий	3,9	5,8	3,9	2,5	5,2	5,3	3,0
Хлорид	97	1,5	0,4	0,6	0,4	0,7	-0,7
АЛТ	95	32,1	10,4	7,6	5,5	5,8	10,2
АСТ	62	15,2	3,1	4,0	3,0	1,6	3,7
ГГТ	67	22,2	9,5	5,2	5,9	10,8	6,1
ЩФ	75	11,7	0,8	1,0	3,2	1,3	2,0
ЛДГ	400	11,4	2,9	1,5	2,5	1,6	0,9
Амилаза	147	14,6	5,8	3,5	2,4	10,0	3,1
Липаза	78	29,1	6,2	7,4	11,5	4,3	6,2
КФК	304	30,3	6,5	3,7	5,6	5,8	5,6

Сигмаметрия
мониторинг уровня аналитического качества



Стратегия внутрилабораторного контроля качества

Стратегия Sigma >5	Стратегия Sigma 4-5	Стратегия Sigma <4
Стат. контроль	**Стат. контроль**	**Стат. контроль**
Другой контроль	**Другой контроль**	**Другой контроль**
QI	**QI**	**QI**

Что такое нестатистический контроль?

Арефьева И.А., Моченова Н.Н., Мошкин А.В. «Требования к аналитическому качеству: использование концепции биологической вариации», Клин. лаб. диагностика, 2009, №11, с.3

- описание проблемы и способов ее решения (вплоть до создания отдельного описания проблемной процедуры)
- оценка используемого метода
- контроль заказа, поставки, хранения реагентов, калибраторов и расходных материалов
- контроль проведения обслуживания анализатора
- проблемные методы передать квалифицированному персоналу

Выбор новой аналитической системы Предварительная оценка заявленного качества по информации производителя

- **Допустим, что клиника готовится внедрить измерение общего ПСА**
- **Лаборатория уже использует для иммунохимических исследований анализатор ARCHITECT (Abbott)**
- **Урологи запросили *TEмакс* не более 8%**
- **Из инструкции к набору реагентов для определения общего ПСА выясняем, что межсерийная воспроизводимость измерений ($CV_{производ}$) составляет 4,5% при концентрации ПСА 4,1 мг/мл**
- **Используя эти данные, проводим расчет количества сигм по формуле: *Sigma = (TEмакс - B)/ CV***
- **Здесь *Sigma =TEмакс / CVпроизвод или 8,0 /4,5 = 1,8***
- **Таким же образом оцениваем еще нескольких аналитических систем**

Заявленное качество по информации производителя

(с использованием сигмаметрии)

NB! На диагностически значимом уровне общего ПСА около 4 нг/мл

Производители	$CV_{производ}$ (%)	Sigma (при B=0)
Roche	1,4	5,7
Siemens/ Centaur	1,6	5,1
OCD/ VITROS	2,2	3,6
Bio-Merieux	3,9	2,1
DiaSorin	4,2	1,9
Beckman	4,3	1,9
Siemens/ Immulite	5,0	1,6
Abbott/ ARCHITECT	4,5	1,8

Интерпретация полученных результатов:

> 5 сигм – проблем с аналитом нет

< 5 сигм – надо думать об улучшении качества

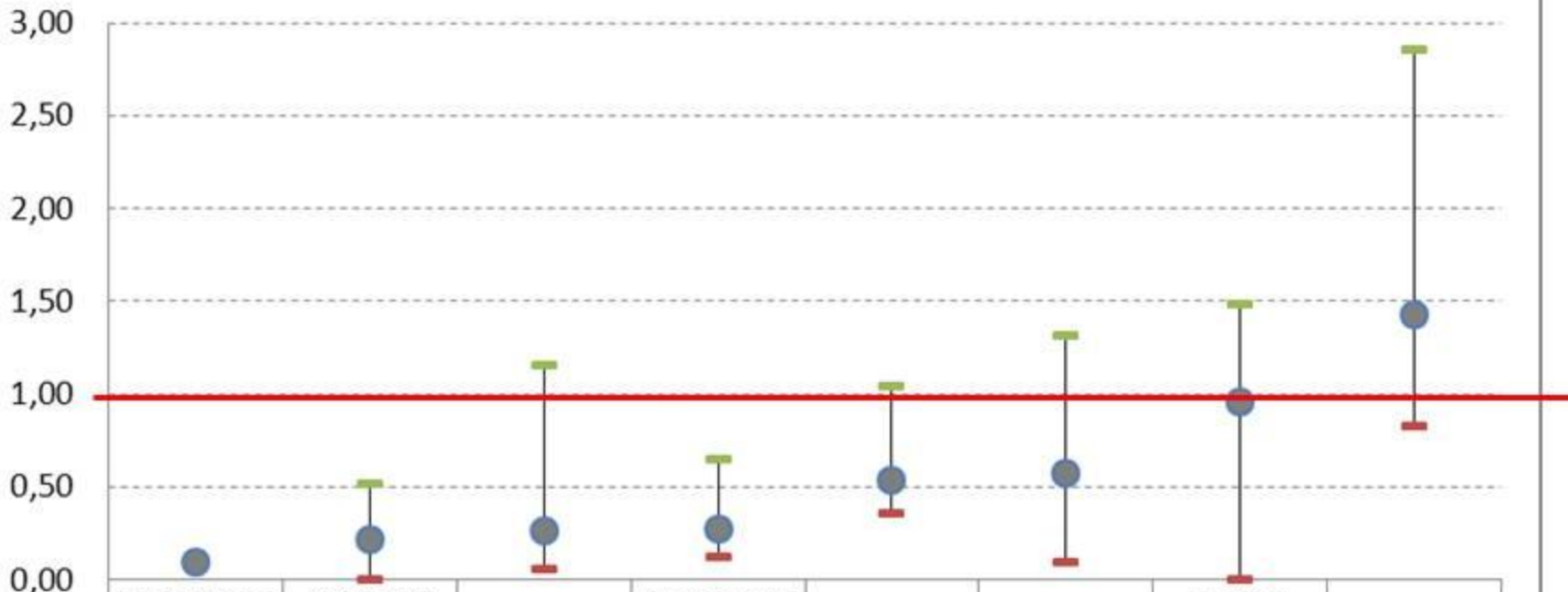
< 4 сигмы – готовьте серьезные изменения вплоть до смены методики

< 3 сигмы – процесс не стабилен!

Оценка достигнутого аналитического качества (соотношение $CV_{производ}/CV_a$)

Аналиты	$CV_{производ}$ (%)	CV_a (%)	Соотношение $CV_{производ}$ / CV_a
АЛТ	0,8	4,8	***0,16***
АСТ	1,2	5,3	***0,23***
Триглицериды	1,0	3,5	***0,29***
Железо	1,2	2,7	***0,44***
Натрий	0,5	0,9	***0,56***
Билирубин	1,4	2,5	***0,56***
Глюкоза	0,9	1,4	***0,64***
Холестерин	1,0	1,5	***0,67***
Общий белок	0,6	0,8	***0,75***
Креатинин	1,6	2,1	***0,76***
Калий	0,7	0,9	***0,78***
Альбумин	1,5	1,4	***1,07***

Что дает соотношение $CV_{производ}$ / $CV_{а}$?



	VARIANT II TURBO	SYSMEX CS-5100	AU5800	IMMULITE 2000	DxI800-2	DxI800-1	UniCel DxH800	XN-9000
Медиана	0,09	0,21	0,26	0,27	0,54	0,58	0,96	1,43
Минимум		0,00	0,06	0,13	0,36	0,09	0,00	0,83
Максимум		0,52	1,15	0,64	1,05	1,31	1,49	2,86

- **Фактически это вариант верификации аналитической системы**
- **Отсюда, конкретные планы мероприятий с компетентными представителями производителя по улучшению воспроизводимости (стабильности) аналитических систем**

Хорошая лабораторная практика
Аналитическое качество

- Внутрилабораторный контроль качества (количественные методы) – не менее 90% аналитов
- Внешняя оценка качества (все методы) – не менее 60% аналитов

Комментарий. Для качественных лабораторных исследований ВОК – единственная, объективная форма контроля аналитического качества

- Установленные требования к качеству
- Ежегодная оценка достигнутого уровня качества (сигмаметрия)
- Список «проблемных» аналитов
- Подтверждение улучшения аналитического качества (в целом по лаборатории и по отдельным аналитам)

Мой арсенал индикаторов качества

Аналитические:

①долгосрочный CV_a

②смещение (B)

③сигматметрия

④соотношение $CV_{производ} / CV_a$

Управление лабораторным исследованием:

⑤% проб сыворотки крови с гемолизом

⑥% проб венозной крови со сгустками

⑦некорректно собран материал

⑧недостаточно материала

⑨назначение не обосновано

⑩время выполнения исследования в каждой пробе (TAT)

… продуктивность персонала (количество тестов на сотрудника в год)

Спасибо за внимание!

Вопросы?

Читайте, пишите

«Лабораторная служба»
официальный журнал ФЛМ

amoshkin@nsi.ru